

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОСТЕОНЕКРОЗА

Г.И. Нетьлько, М.Ю. Зайцева

*ФГУ Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»,
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург*

На 36 крысах выполнен эксперимент по моделированию остеонекроза костей, составляющих коленный сустав. За 6 месяцев до эксперимента была спровоцирована хроническая почечная недостаточность путем левосторонней нефрэктомии и электрокоагуляции 25% коркового вещества правой почки с последующим введением в течение 6 недель в параартикулярные ткани 0,1% раствора адреналина и метилпреднизолона. Результаты эксперимента показали полиэтиологичность заболевания.

Ключевые слова: экспериментальное исследование, остеонекроз, коленный сустав.

The experimental investigation for the purpose of modeling of knee osteonecrosis were performed in 36 rats. The chronic renal insufficiency by means of left nephrectomy and electrocoagulation in 25% cortical substance of right kidney was induced before 6 months till experiment with subsequent introduction of 0,1% adrenalin solution and methylprednisolone in paraarticular structures. The results of experiment showed the polyetiologic feature of the disease.

Key words: experimental investigation, osteonecrosis, knee joint.

Экспериментальная лаборатория в РНИИТО им. Р.Р. Вредена была создана в 1929 г. Главной задачей лаборатории является создание моделей заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата, а также разработка, апробация и внедрение в практику новых средств и методов лечения костей и суставов. На базе лаборатории проводили исследования многие ученые, имена которых широко известны не только в России, но и за рубежом: Г.А. Илизаров, Н.В. Корнилов, В.А. Неверов, З.К. Башуров, А.А. Лимберг, А.В. Воронцов, В.И. Кулик, Г.Е. Афиногенов и другие.

Научными сотрудниками экспериментально-морфологического отделения Г.И. Нетьлько и М.Ю. Зайцевой разработан способ моделирования сегментарного остеонекроза коленного сустава у животных (патент РФ №2269824 от 11.02. 2006).

В качестве предварительного исследования был использован способ моделирования асептического некроза проксимального эпифиза бедренной кости, предложенный С.С. Беренштейном [1]. Автор добивался создания зоны хронической ишемии с последующим развитием остеонекроза головки бедренной кости у кроликов путем ежедневного введения в параартикулярные ткани 0,1–0,3 мл 0,1% адреналина через 6 часов в течение 20–30 дней. Применение данной методики для создания модели сегментарного остеонекроза в мышечках костей, составляющих коленный сустав у крыс, не привело к

ожидаемому результату. На 30–56 день у них наблюдалось лишь обеднение костного мозга и определяемое гистоморфометрически статистически достоверное уменьшение объема костной ткани эпифизов, что свидетельствовало о развитии хронической ишемии. Однако ни в одном из наблюдаемых случаев не было выявлено некроза костных структур эпифизов.

Анализ клинического материала показал, что у людей заболевание данной локализации чаще возникает в пожилом возрасте на фоне хронической сосудистой недостаточности и смешанных остеопатий, обусловленных наличием сопутствующей патологии внутренних органов и эндокринных нарушений, а также предшествующего внутрисуставного введения кортикостероидов. Это позволило сделать предположение о полиэтиологичности сегментарного некроза мышечков костей, составляющих коленный сустав.

Поэтому для моделирования остеонекроза были отобраны белые крысы в возрасте старше 2 лет, которым за 6 месяцев до эксперимента была спровоцирована хроническая почечная недостаточность путем левосторонней нефрэктомии и электрокоагуляции 25% коркового вещества правой почки [2]. У оперированных животных развивались начальные признаки нарушения кальциевого обмена, проявлявшиеся повышением креатинина плазмы крови до $0,08 \pm 0,01$ ммоль/л ($N=0,046 \pm 0,004$), снижением активности щелочной фосфатазы до $0,029 \pm 0,003$ мкмоль/л

($N = 0,047 \pm 0,004$) и содержания ионизированного кальция сыворотки крови до $0,57 \pm 0,51$ мкмоль/л ($N = 1,62 \pm 0,36$). В костной ткани были выявлены начальные признаки ренальной остеодистрофии без проявлений вторичного гиперпаратиреоза. В губчатой кости наблюдали неравномерность окрашивания, истончение и расщепление трабекул (рис. 1).

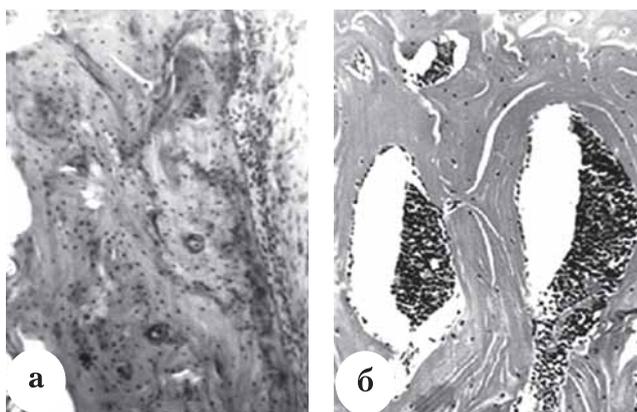


Рис. 1. Признаки экспериментально моделированной ренальной остеодистрофии: а – выраженная базофилия линий склеивания и контуров гаверсовых каналов компактной кости; б – истончение и расщепление костных балок губчатого вещества. Окраска альциановым синим (а) и гематоксилином и эозином (б). Ув. $\times 140$

Подопытным животным со смешанной остеопатией (возрастным остеопорозом и ренальной остеодистрофией) в течение 6 недель вводили ежедневно в параартикулярные ткани 0,2 мл 0,1% раствора адреналина и 2 раза в неделю внутрисуставно под надколенник – по 0,12 мг метилпреднизолона.

Экспериментально исследовали количество введения адреналина. Увеличение дозы адреналина до 0,3 мл вызывало у животных общую реакцию в виде тахикардии, тахипное, расширения зрачков, что считалось нежелательным. Применением 0,1% адреналина в объеме 0,2 мл нами достигалась цель создания очага хронической ишемии, о чем свидетельствовало понижение локальной температуры в области исследуемого сустава при отсутствии изменений общего состояния животных. Место введения адреналина не имело существенного значения и не влияло на конечный результат.

Дозировка метилпреднизолона соответствовала предлагаемой для внутрисуставного введения препарата в расчете на килограмм веса (0,3–0,6 мг/кг). В пересчете на массу крысы средняя доза метилпреднизолона, вводимого внутрисуставно, составила 0,12 мг.

Контрольной группе животных внутрисуставно и в параартикулярные ткани вводили физиологический раствор в том же объеме и с той же частотой.

Из эксперимента животных выводили на 3-и, 7-е сутки, 2-ю, 4-ю, 6-ю и 8-ю недели наблюдения.

При гистологическом исследовании у животных контрольной серии во все сроки наблюдения не было обнаружено каких-либо признаков изменений тканей, составляющих коленный сустав.

У животных опытных серий, напротив, достигнуто формирование сегментарного остеонекроза мышечков. Изменения, соответствующие ранней стадии остеонекроза, были выявлены спустя 2 недели после начала эксперимента (рис. 2).

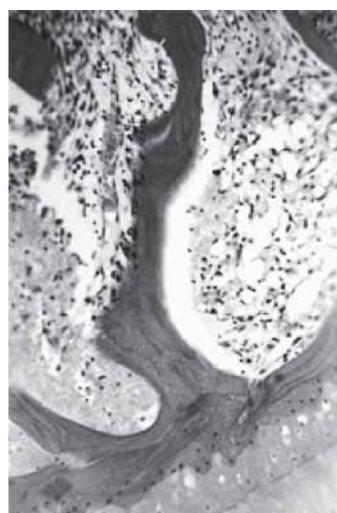


Рис. 2. Срок наблюдения 3 недели. Очаг остеонекроза, сформированный в мышечке бедренной кости животного опытной серии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 140$

Гистологическая картина, соответствующая его поздней стадии, наблюдалась через 6 недель, а у животных опытных серий, выведенных из эксперимента через 8 недель, развивался вторичный гонартроз (рис. 3, 4).

Таким образом, результаты выполненного экспериментального исследования показали полиэтиологичность заболевания. Созданная в эксперименте модель нетравматического остеонекроза мышечков бедренной и большеберцовой костей является патогенетически адекватной клинической картине заболевания и может быть использована для испытания средств профилактики и методов лечения патологического процесса.

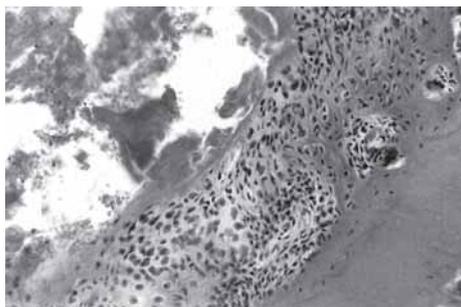


Рис. 3. Срок наблюдения 6 недель. Отграничение очага некроза в мышелке большеберцовой кости экспериментального животного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 140



Рис. 4. Срок наблюдения 4 недели. Отслоение хряща над разрушенным участком остеонекроза у животных в опыте. Окраска альциановым синим. Ув. х 140

Литература

1. Беренштейн, С.С. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости / С.С. Беренштейн // Ортопедия, травматология. — 1993. — № 2. — С. 35–36.
2. Гавришева, Н.А. Характеристика течения ренальной остеодистрофии в ходе развития экспериментальной хронической почечной недостаточности с оригинальной методикой моделирования / Н.А. Гавришева [и др.] // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 4. — С. 79–83.

Контактная информация:

Нетьлко Георгий Иванович – д.м.н. руководитель экспериментально-морфологического отделения
Зайцева Марина Юрьевна – к.м.н. научный сотрудник экспериментально-морфологического отделения
e-mail: marzai56@yandex.ru

THE EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEONECROSIS

G.I. Netylko, M.Yu. Zaytseva